

Mycoplasma genitalium

- ein studie av førekomst ved ein klinikk for seksuelt overførbare infeksjonar -

prosjektoppgåve av Elin Marie Erikstad
i samarbeid med Olafiaklinikken

veileidar Harald Moi

Profesjonsstudiet i medisin, universitetet i Oslo

Innholdsliste

Innleiing	3
om oppgåva	3
om Mycoplasma genitalium	3
førekomst	4
klinisk bilde	5
diagnostikk	6
indikasjonar for testing	7
problemstillingar	9
Metode	10
Resultater	11
kven testa seg	11
symptomer	13
risikofaktorar	15
Diskusjon	18
konklusjon	22
Kjelder	23

Innleiing

Om oppgåva

Eg har vald å skrive ei oppgåve som tek for seg *Mycoplasma genitalium* som eit seksuelt overførbart patogen. Dette emnet har dei siste åra blitt meir og meir aktuelt, men det er fortsatt ikkje alle laboratorier som kan påvise mikroben. Det er heller ikkje klare nasjonale retningslinjer som tek føre seg kven som bør testast.

Det er gjort svært varierende funn når prevalensen av *M. genitalium* har blitt undersøkt. Hovedvekten av studiane er gjort ved klinikkar for seksuelt overførbare infeksjonar, medan ein norsk studie i 2010 tok for seg førekomsten hjå utvalde pasientar i allmennpraksis.

Fleire studiar bør gjerast på dette området, for å få eit meir solid tallgrunnlag. I denne oppgåva har eg derfor gått gjennom ei stor mengde data innhenta frå Olafiaklinikken. Basert på desse har eg beregna prevalens, og sett på ulike risikofaktorar og variblar som kanskje kan setjast i samband med *M. genitalium*. Før eg kjem inn på resultata frå dette arbeidet, vil eg kome med ei meir generell innleiing rundt temaet. På bakgrunn av dette vil eg setje opp nokre problemstillingar eg meiner er særleg interessante i arbeidet med *M. genitalium*. I konklusjonen vil eg drøfte resultata i lys av anna forskning som er gjort på området – er diagnostisering og behandling av *M. genitalium* noko det bør satsast meir på framover?

Om *Mycoplasma genitalium*

M. genitalium vart fyrst isolert i 1980 hjå to av tretten menn med ikkje-gonoreisk uretritt (NGU) (1).

Denne mikroben er ein liten prokaryot med svært låg metabolisme. Dette gjer dyrking i kulturar vanskeleg, og på grunn av strukturelle likskapar med *M. pneumoniae* er serologi lite egna. I den kliniske kvardagen nyttar ein derfor PCR for å påvise mikroben (2). Ein nyttar urinprøve av fyrste urinporsjon for menn som materiale for testinga. Hjå kvinner nyttas pinneprøve tatt frå vaginalsekret og endocervix, denne kan supplerast med fyrste urinporsjon. Ein nyttar sekvensar i genomet for å identifisere bakterien. Vanlegast er *MgPa*-genet. *M. genitalium* består av kun eitt sirkulært kromosom, og det er kun ein målsekvens per bakterie. Dette reduserar sensitiviteten noko. (21) Til samanlikning brukar ein ved diagnostikk av *C.*

trachomatis identifisering av plasmider. Desse finst det 8-10 av i kvar bakterie, og testen blir dermed meir sensitiv. Ein har og utvikla endå betre testar for denne bakterien – desse har RNA som mål. Sidan det er fleire hundre RNA i kvar bakterie, har denne testen ytterlegare auka sensitivitet. Denne testen er ikkje i bruk i Noreg. Mycoplasma skil seg frå andre bakteriar ved at dei manglar cellevegg, og er derfor upåverkelege av penicilliner og cefalosporiner.

Det er vist i partnerstudiar at *M. genitalium* er seksuelt overførbar, og den ser ut til å overførast like effektivt som *Chlamydia trachomatis* (3). Dette er altså ein nærliggande differensialdiagnose ved ein ikkje-gonoreisk uretritt/cervicitt, der klamydia er utelukka.

Førekomst

Det er gjort relativt få undersøkingar når det gjeld førekomsten av *M. genitalium*. Ein har i ulike studiar kome fram til ein prevalens på mellom 1 og 6 % blant asymptotiske pasientar.

I ein studie frå Falun i Sverige publisert i 2005, vart det samla inn 946 prøver frå pasientar på ein klinikk for seksuelt overførbare infeksjonar (SOI). Det var både asymptotiske pasientar og pasientar med symptom på SOI inkludert i studien. Her blei det funne ein prevalens på 6,3% hjå kvinner og 6 % hjå menn (4). Dette er relativt høge tal samanlikna med den førekomsten som tidligare har vore antyda.

Etter denne oppgåva blei påbyrja vart det publisert ein artikkel i Tidsskriftet som tek for seg førekomsten av *M. genitalium* hjå pasientar i allmennpraksis der det i utgangspunktet var rekvirert diagnostikk for *C. trachomatis*. (5) Både symptomatiske og asymptotiske vart inkludert, til saman 950 pasientar. Av desse var 725 kvinner og 225 menn. Dei fann ein prevalens på 4,0% hjå menn og 1,4% hjå kvinner. Prevalensen av *C. trachomatis* var på henholdsvis 15,1% og 8,4%. Dei kom derfor fram til at det bør vera ein viss seleksjon av pasientane som skal undersøkjast for *M. genitalium* – då i hovudsak symptomatiske pasientar og asymptotiske pasientar med partner med påvist infeksjon.

Klinisk bilde

På same måte som ved klamydia, kan pasienten ofte vere asymptomatisk. Men i større grad enn ved klamydia, kan infeksjonen presentere seg med symptomar som til dømes dysuri, utflod og kløe. (6, 7)

Når det gjeld komplikasjonar ved M. genitalium er dette undersøkt i fleire studiar. Ein har tidleg gått ut frå at komplikasjonane kan samanliknast med dei ein finn ved C. trachomatis, i likskap med sjukdomsbiletet. Studiane har dog ikkje funne heilt eintydige svar.

Hjå menn er det ein klar assosiasjon mellom påvist infeksjon og akutt ikkje-gonoreisk uretritt. (8) Det er og klar assosiasjon i dei studiane der klamydia er ekskludert. Altså kan ein konkludere med at M. genitalium aleine kan vere ein årsak til uretritt. Det er og vist at symptomatisk uretritt er meir vanleg hjå menn med M. genitalium-infeksjon, enn hjå dei med klamydiainfeksjon. (6)

M. genitalium er og overrepresentert blant persisterande NGU, særleg ved bruk av doksycyclin – truleg på grunn av behandlingssvikt.

Det er funne samanheng mellom M. genitalium og balanopostitt, men det er fortsatt få studiar på akkurat dette. Ein har og funne M.genitalium i prostatabiopsiar eller sæd hjå menn med kronisk prostatitt. Det finst indikasjonar på at mikroben kan forårsake akutt epididymitt – men her er det og behov for meir grundige studiar. (9)

Hjå kvinner er det og vist samanheng mellom påvist infeksjon og uretritt. I tillegg er det gjennom fleire studiar vist at M. genitalium forårsakar cervicitt. (8).

Ein har og gjennom fleire studiar forsøkt å finne samanheng mellom mikroben og infeksjon i øvre genitaltraktus. Ein dyrestudie på aper viste at inokulasjon av M. genitalium gav salpingitt hjå enkelte rasar (10). Det er og gjort eit lite antal studiar der ein ved laparoskopi har forsøkt å undersøke om kvinner med salpingitt har M. genitalium til stades i eggleiaren. Her er det funne motstridande resultat, og fleire studiar må gjennomførast. Derimot er det funne klare holdepunkter for at mikroben er assosiert med endometritt (9).

POPI-studien (Prevention of Pelvic Infection) frå 2010 såg nærmare på M. genitalium og risikoen for å utvikle pelvic inflammatory disease (PID). Dei undersøkte førekomsten av M. genitalium og fann at denne var 3,3%. Eitt år seinare blei kvinnene

testa på ny, og det blei undersøkt om dei hadde PID, eller hadde blitt behandla for det i løpet av det siste året. Etter å ha undersøkt kor mange nye tilfeller av M. genitalium det var, fann ein at den årlege insidensen var 0,9%. Ein fann og at 3,9% hadde fått PID, samanlikna med 1,7% i kontrollgruppa. Denne forskjellen var ikkje statistisk signifikant. (25)

I ein svensk studie publisert i 2012 såg ein og på samanhengen mellom M. genitalium og PID. Ein rekrutterte kvinner som oppsøkte ein gynekologisk akuttpoliklinikk, og testa dessa for C. trachomatis og M. genitalium. Ein gjorde vidare kliniske undersøkingar for å finne om kvinnene hadde PID og/eller cervicitt. Ein fann at 4,9% av kvinnene med M. genitalium hadde PID, medan 22,3% hadde cervicitt. Til samanlikning fann ein blant dei negative kontrollane 0,6% med PID og 7,0% med cervicitt. Det var dermed statistisk signifikant samanheng mellom PID og M. genitalium, denne holdt stand etter justering for alder og koinfeksjon med C. trachomatis. Ein fann og klar samanheng mellom cervicitt og M. genitalium (23).

Dei som gjennomførte denne studien har i ein anna studie undersøkt om M. genitalium kan vere årsak til PID etter abort. Det er vanleg praksis å screene for og behandle C. trachomatis før slike inngrep, og ein ville sjå om det same er aktuelt for M. genitalium. Ein testa dei abortsøkjande kvinnene for C. trachomatis og M. genitalium då dei kom til klinikken. Dei som fekk påvist C. trachomatis vart behandla med doksycyklin før prosedyren. 12,2% av kvinnene med M. genitalium fekk PID i vekene etter aborten, samanlikna med berre 2,4% av dei i kontrollgruppa. Dette gav ein klar signifikant samanheng, som var sterkast for kirurgisk abort. Ingen av kvinnene med C. trachomatis fekk PID, noko som viser at igangsatt behandling før abort er verksamt og fornuftig å gjennomføre (24).

Når det gjeld infertilitet er det ein klar teoretisk moglegheit for at M. genitalium kan forårsake dette. Hvis ein går ut frå at mikroben kan forårsake salpingitt – kan dette resultere i skade på eggleiaren, og påfølgande infertilitet. Det er gjort to studiar der det er funne at 17-22% av kvinner med tubar infertilitet hadde M. genitalium-antistoffer. I studien med 17% vart det funne signifikant samanheng mellom antistoff og infertilitet, sjølv etter at tilfella med samtidig klamydia vart fjerna (9, 11). Det er

og vist klar samanheng mellom påvist M. genitalium og prematur fødsel. Dette er og vist uavhengig av klamydia.

Indikasjonar for testing

Som nemnt innleingsvis så er det ingen faste retningslinjer i Noreg for når ein skal teste for M. genitalium. Norsk elektronisk legehandbok har likevel sett nokre anbefalingar for tilleggsundersøkingar i allmennpraksis. Dei tilrår at klamydia og gonoreé utelukkast før slik testing blir utført. Indikasjon for testing er symptomatologi forenleg med cervicitt/uretritt, smittekontakt med person med påvist infeksjon eller forut for kirurgisk abort. (12)

Dersom ein asymptomatisk pasient kun ønskjar ein rutinesjekk, vil det dermed ikkje bli testa for M. genitalium. Ein vil etter desse anbefalingane kun teste symptomatiske pasientar der klamydia og gonoreé allereie er utelukka.

Enkelte stadar, som til dømes ved Olafiaklinikken, vel dei ei meir offensiv tilnærming: Alle pasientar blir screena for M. genitalium på lik linje med klamydia, uavhengig om det er symptomar til stades.

Moglegheit for testing er og begrensa på grunn av mangel på kommersiell test for M. genitalium.

Terapi

Det er vanleg praksis å gi azitromycinbehandling ved påvist M. genitalium i Noreg. Det nyttast anten ei 1 g x 1 enkeltdose, eller eit regime med 500 mg dag ein, og 250 mg i dei fire påfølgande dagane. Det sistnemnte er tenkt å vere meir effektivt, fordi ein då opprettheld ein høgare plasmakonsentrasjon over fleire dagar. Dette har blitt sett på som ein fordel sidan M. genitalium er vist å ha lengre delingstid enn til dømes C. trachomatis.

Grunnlaget for desse anbefalingane er fleire studiar. I ein randomisert studie frå 2009 har ein sett på behandling av M. genitalium med anten doksycyklin eller azitromycin. Ein fann då ein kureringsrate på 45% for doksycyklin og 87% for azitromycin. (17) Ein randomisert dobbelblind studie frå 2011 tok for seg behandling av NGU, og hjå pasientane med M. genitalium fann ein då ein kureringsrate på 30,8% for doksycyklin og 66,7% for azitromycin (18). Altså er azitromycin absolutt å foretrekke, sjølv om det finst tilfelle med behandlingssvikt også der. Begge studiane er gjort på menn med

uretritt, men resultatene er mest truleg overførbare til kvinner med *M. genitalium* infeksjon.

Tilfella med behandlingssvikt førekjem både der det er nytta enkeltdose og der behandlinga er spreidd over fem dagar. Dette er vidare undersøkt i ein studie frå 2006, som kunne vise makrolidresistens i *M. genitalium*-isolater in vitro (13). Ein retrospektiv studie gjort ved Olafiaklinikken i Oslo viser at kureringsraten er lik for begge behandlingsvala, 79% (14). I denne studien vart moxifloxacin nytta som behandling ved terapissvikt. Dette gav ein kureringsrate på 100%. På bakgrunn av dette vart det fyrst anbefalt å nytte azitromycin enkeltdose 1g x 1 som fyrsteval, og moxifloxacin 400 mg x 1 i sju dagar ved terapissvikt.

I eit addendum til denne studien går ein bort i frå bruk av eingongsdose, sidan dette aukar faren for resistensutvikling. Mekanismen bak er at det etter den bakteriostatiske konsentrasjonen blir ein lang hale med låg konsentrasjon av azitromycin. Dette gir teoretisk sett gode høve for resistensutvikling.

Makrolidanbitotika virkar ved å binde seg til 50S-delen på ribosomet til bakterien, og dermed hindre proteinsyntese og vidare multiplisering av bakterien. Ved resistens er det ein mutasjon i genet som mogleggjer denne bindinga. Dette genet er identifisert som 23S rRna, og ulike mutasjonar kan påvisast med testing. (19, 20)

På verdsbasis blir det og nytta azitromycin i stor grad. Ein ser høg resistensutvikling på grunn av utstrakt bruk av eingongsdose.

Det er anbefalt å foreta etterkontroll med ny urinprøve og cervikal-/vaginal-prøve fire-fem veker etter behandling – slik at ein kan avdekke eventuell terapissvikt (16). Ein bør vente såpass lenge for å unngå falske positive tidleg i forløpet.

Problemstillingar

- Kva er førekomsten av M. genitalium blant eit utval av pasientar ved Olafiaklinikken?
 - Er denne høg nok til at infeksjonen må takast meir på alvor enn det som er tilfelle per i dag?
- Bør det leggst klarare rettliner for handsaming av pasientar som oppsøker lege/klinikk med spørsmål om kjønnsjukdom?
 - Underliggende, bør M. genitalium bli screena for på lik linje som klamydia?
- Bør M. genitalium bli vurdert som ein allmennfarlig sjukdom, med dei tiltaka som dette medfører?

Metode

Denne oppgåva er gjennomført i samarbeid med Olafiaklinikken. Dei har eit tilbod om heimetesting av *Chlamydia trachomatis* og *Mycoplasma genitalium*. Ein kan bestille eit testsett heim, som returnerast saman med eit anamneseskjema til Olafiaklinikken. Dette anamneseskjemaet er det same som nyttast ved ein vanleg drop-in time på klinikken.

Testen er ei urinprøve for menn og ei vaginalprøve for kvinner. Testane blir undersøkt ved eit laboratorium, og ein blir innkalla til time for behandling og smitteoppsporing dersom ein testar positivt for ein seksuelt overførbar infeksjon.

Tilbodet er derfor avgrensa til personar som har moglegheit til å møte opp for behandling og oppfølging av ein eventuell infeksjon, i praksis personar som bur i Oslo og omegn.

Informasjon frå anamneseskjema og testsvar hentast frå pasientdatabasen og blir samla i ei datafil, der alle pasientane er anonymiserte.

I perioden februar til oktober 2010 vart 3149 testar sendt inn til Olafiaklinikken. Det er nokon som har nytta tilbodet fleire gonger i perioden. 368 personar har tatt to testar, 53 har tatt tre testar, 13 har tatt fire testar og fem personar har tatt fem testar. Dette er det ikkje korrigert for i analysen.

Blant dei innsendte testsetta var det nøyaktig 3000 som vart testa for *M. genitalium*. Dei 149 andre blei fjerna frå datafila før dataanalysen blei gjennomført.

Dataene blei anonymisert og overført frå Microsoft Excel inn i ei SPSS-fil. SPSS blei så nytta for å analysere dataene i krysstabellar og ved hjelp av χ^2 -kvadrat. P-verdiar under 0,05 blir reikna som signifikante.

Artiklane som er nytta som bakgrunnsstoff er funne ved hjelp av usystematiske søk i Pubmed.

Resultater

Kven testa seg?

I perioden februar til oktober 2010 fekk Olafiaklinikken inn 3149 sjølvtestar. Av desse blei 3000 testa for *Mycoplasma genitalium*. Som tabellen viser er det ein noko større andel av kvinner (1757) enn menn (1243).

Tabell 1			Alder						Total
			16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41+	
Kjønn	Kvinne	Antal	45	693	656	263	70	30	1757
		%	71.4%	65.3%	57.4%	56.6%	41.2%	30.6%	58.6%
	Mann	Antal	18	369	486	202	100	68	1243
		%	28.6%	34.7%	42.6%	43.4%	58.8%	69.4%	41.4%
Total		Antal	63	1062	1142	465	170	98	3000
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Det er særleg i dei yngre aldersgruppene at kvinnene dominerar, når ein passerar 35 år er det fleir menn enn kvinner som har sendt inn testsett.

Når det gjeld førekomsten av *M. genitalium*, kan vi sjå av tabell 2 at den er relativt likt fordelt mellom kjønna. 4,8 % av kvinnene og 4,7 % av mennene har fått påvist bakterien i prøvene.

Tabell 2			Kjønn		Total
			Kvinne	Mann	
Mycoplasma genitalium	Negativ	Antal	1673	1184	2857
		%	95.2%	95.3%	95.2%
	Positiv	Antal	84	59	143
		%	4.8%	4.7%	4.8%
Total		Antal	1757	1243	3000
		%	100.0%	100.0%	100.0%

Ein kan også sjå på førekomsten i høve til dei ulike aldersgruppene.

Tabell 3			M. genitalium hjå kvinner	
			Negativ	Positiv
Alder	16-20	Antal	41	4
		%	91.1%	8.9%
	21-25	Antal	654	39
		%	94.4%	5.6%
	26-30	Antal	629	27
		%	95.9%	4.1%
	31-36	Antal	253	10
		%	96.2%	3.8%
	36-40	Antal	69	1
		%	98.6%	1.4%
	41+	Antal	27	3
		%	90.0%	10.0%
Total		Antal	1673	84
		%	95.2%	4.8%

Tabell 4			M. genitalium hjå menn	
			Negativ	Positiv
Alder	16-20	Antal	16	2
		%	88.9%	11.1%
	21-25	Antal	355	14
		%	96.2%	3.8%
	26-30	Antal	463	23
		%	95.3%	4.7%
	31-35	Antal	191	11
		%	94.6%	5.4%
	36-40	Antal	94	6
		%	94.0%	6.0%
	41+	Antal	65	3
		%	95.6%	4.4%
Total		Antal	1184	59
		%	95.3%	4.7%

Hjå kvinnene er det flest positive i kvar ende av skalaen. Begge desse gruppene er små, og vi kan derfor ikkje seie at det er ein signifikant forskjell mellom gruppene (p-verdi på 0,2). Sidan det er så få i dei øvste og nedste gruppene har eg forsøkt å slå saman gruppene i større aldersintervall for å sjå om det utgjer nokon forskjell, p-verdien blir då 0,4. Ein ser altså ingen signifikant samanheng mellom alder og påvist M. genitalium hjå kvinnene.

I herregruppa er førekomsten høgast i aldersgruppa 16-20 år. Denne gruppa er i likskap med kvinnegruppa nokså liten, og vi får heller ikkje her nokon signifikant samanheng mellom alder og førekomst (p=0,7). Eg har også her forsøkt å slå saman gruppene for å få større grupper, men det gir liten endring i signifikans (p=0,9).

Symptomer

Sjølvs om heimetesten i utgangspunktet er eit tilbod til asymptomatiske personar, er det ein del som kryssar av for ulike symptom og plager under utfylling av anamneseskjemaet.

Tabell 5			Kvinner - Har du nokre plager?		Total
			Nei	Ja	
M. genitalium	Negativ	Antal	965	655	1620
		%	95.5%	94.9%	95.3%
	Positiv	Antal	45	35	80
		%	4.5%	5.1%	4.7%
Total		Antal	1010	690	1700*
		%	100.0%	100.0%	100.0%

* Som de kan sjå er det 57 kvinner som ikkje har kryssa av for nokon av alternativa under dette spørsmålet. Dette kan kanskje tolkast som at dei ikkje har plager, men det kan og bety at dei ikkje har fylt skjemaet fullstendig, og eg vel derfor å utelate desse frå signifikanstestinga. (Eg har og gjort forsøk der eg har inkludert desse, og det har ikkje vore avgjerande for signifikansnivået.)

Blant dei som er inkludert i denne datasamlinga er det 690 kvinner som har rapportert at dei har nokre plager. 5,1% av dei med nokre plager har fått påvist M. genitalium. Dette gir ein p-verdi på 0,6, og det er altså ingen signifikant samanheng mellom det noko uspesifikke begrepet ”nokre plager” og M. genitalium.

Derimot kan vi sjå noko anna hjå mennene i tabell 6.

Tabell 6			Menn - Har du nokre plager?		Total
			Nei	Ja	
M. genitalium	Negativ	Antal	836	322	1158
		%	96.4%	92.3%	95.2%
	Positiv	Antal	31	27	58
		%	3.6%	7.7%	4.8%
Total		Antal	867	349	1216*
		%	100.0%	100.0%	100.0%

*også hjå mennene er det nokre som ikkje har vald nokon av alternativa under dette spørsmålet (27 stk.). Eg vel å sjå vekk frå desse på same måte som hjå kvinnene.

7,7 % av mennene med ”nokre plager” har fått påvist M. genitalium. Med ein p-verdi på 0,008 har vi ein signifikant samanheng mellom desse plagene og M. genitalium.

Vi skal vidare sjå litt på kva type plager som har blitt rapportert via anamneseskjemaet. Vi spør spesifikt etter svie ved vasslating, utflod, kløe og magesmerter, som kan vere til stades som symptom ved ein mycoplasmainfeksjon.

Tabell 7		Kjønn							
		Kvinne				Mann			
		M. genitalium-status				M. genitalium-status			
		Negativ		Positiv		Negativ		Positiv	
		Antal	%	Antal	%	Antal	%	Antal	%
Utfloed?	Nei	1251	95,3 %	62	4,7 %	1126	95,7 %	50	4,3 %
	Ja	422	95,0 %	22	5,0 %	58	86,6 %	9	13,4 %
Svie ved vannlating?	Nei	1575	95,3 %	77	4,7 %	1027	96,3 %	39	3,7 %
	Ja	98	93,3 %	7	6,7 %	157	88,7 %	20	11,3 %
Kløe?	Nei	1422	94,9 %	76	5,1 %	1065	95,6 %	49	4,4 %
	Ja	251	96,9 %	8	3,1 %	129	92,8 %	10	7,2 %
Magesmerter?	Nei	1556	95,6 %	72	4,4 %	1159	95,2 %	59	4,8 %
	Ja	117	90,7 %	12	9,3 %	25	100,0 %	0	0,0 %

Eg har markert dei mest interessante funna i tabellen med raudt. Både når det gjeld utfloed og svie ved vasslating, er det ein sterk signifikant samanheng mellom dette og påvist M. genitalium hjå mennene (utfloed: $p=0,001$ - svie ved vasslating: $p<0,001$). Det finst ikkje samanheng mellom kløe og positiv prøve ($p=0,2$) for nokon av kjønna. For kvinnene i tabellen er det ein signifikant samanheng mellom magesmerter og positiv prøve ($p=0,01$).

Risikofaktorar

Eg har vald å sjå nærare på nokre moglege risikofaktorar for M. genitalium:

- samtidig klamydiainfeksjon
- tidlegare M. genitaliuminfeksjon
- kondombruk
- antal partnerar

Samtidig klamydiainfeksjon

Tabell 8			Chlamydia trachomatis		Total
			Negativ	Positiv	
Mycoplasma genitalium	Negativ	Antal	2607	250	2857
		%	95.4%	93.6%	95.2%
	Positiv	Antal	126	17	143
		%	4.6%	6.4%	4.8%
Total		Antal	2733	267	3000
		%	100.0%	100.0%	100.0%

6,4 % av dei med klamydiainfeksjon har samtidig M. genitaliuminfeksjon. Det er ingen signifikant samanheng, med ein p-verdi på 0,2. Ein kan og sjå på det andre vegen, med klamydia som den avhengige variabelen. Då ser vi at 11,3 % av dei med positiv M. genitalium-prøve og testa positivt for klamydia. P-verdien blir fortsatt den same.

Tidlegare mycoplasmainfeksjon

Tabell 9			Tidlegare mycoplasma		Total
			Nei	Ja	
Mycoplasma genitalium	Negativ	Antal	2704	153	2857
		%	95.5%	90.5%	95.2%
	Positiv	Antal	127	16	143
		%	4.5%	9.5%	4.8%
Total		Antal	2831	169	3000
		%	100.0%	100.0%	100.0%

P=0,003

Det er ein klar signifikant samanheng mellom tidlegare mycoplasmainfeksjon og positiv test ved denne prøvetakinga.

Kondombruk

Ved siste samleie

Tabell 10			Brukt kondom ved siste samleie		Total
			Nei	Ja	
Mycoplasma genitalium	Negativ	Antal	2346	393	2739
		%	94.9%	97.0%	95.2%
	Positiv	Antal	127	12	139
		%	5.1%	3.0%	4.8%
Total		Antal	2473	405	2878
		%	100.0%	100.0%	100.0%

P = 0,06

Når ein ser på kondombruk ved siste samleie, kan ein sjå ein trend som peikar mot at mangel på dette gjev større sannsyn for positiv M. genitalium test. Det er likevel ikkje statistisk signifikant. I tabellen under ser vi på kor ofte ein brukar kondom ved vaginalt samleie.

Kor ofte brukar ein kondom (ved vaginalt samleie)

			Kor ofte brukar du kondom ved vaginalt samleie?				Total
			Aldri	Sjeldan	Ofte	Alltid	
Mycoplasma genitalium	Negativ	Antal	777	1087	770	70	2704
		%	95.1%	94.4%	96.4%	97.2%	95.2%
	Positiv	Antal	40	64	29	2	135
		%	4.9%	5.6%	3.6%	2.8%	4.8%
Total		Antal	817	1151	799	72	2839
		%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

P=0,21

Heller ikkje her finn vi noko klar samanheng mellom manglande kondombruk og positiv M. genitalium test.

Antal partnerar

			Kor mange partnerar							Total
			1 -2	3-4	4-5	5-6	7-8	9-10	>10	
Mycoplasma genitalium	Negativ	Antal %	736 95.8%	1315 95.4%	292 93.9%	267 95.0%	72 96.0%	62 96.9%	113 91.9%	2857 95.2%
	Positiv	Antal %	32 4.2%	63 4.6%	19 6.1%	14 5.0%	3 4.0%	2 3.1%	10 8.1%	143 4.8%
Totalt		Antal %	768 100.0%	1378 100.0%	311 100.0%	281 100.0%	75 100.0%	64 100.0%	123 100.0%	3000 100.0%

P = 0,5

Her har vi antal seksualpartnerar delt inn i grupper. Vi ser at det heller ikkje her er signifikant forskjell mellom dei ulike gruppene, sjølv om dei med over ti seksualpartnerar har nesten dobbelt så mange positive som dei med færre partnerar det siste halvåret.

Diskusjon

Som vist i resultatdelen er førekomsten av *M. genitalium* 4,8% hjå kvinnene og 4,7% hjå mennene. Samanlikna med tidlegare studiar ligg desse funna i om lag same sjiktet. Dei fleste studiane er som nevnt innleiingsvis basert på tal frå klinikkar for seksuelt overførbare infeksjonar, i likskap med vårt tallgrunnlag. Det er derfor interessant å vurdere generaliserbarheten til tala vi har funne.

Vi ser at ein fann lågare førekomst i studien der ein testa pasientar i allmennpraksis som kom for testing av klamydia. Det kunne vore interessant å fått fleire studiar for å belyse om det i alle tilfelle er så stor skilnad på populasjonane i henholdsvis SOI-klinikkar og allmennpraksis. Ein ser at særleg kvinnene i allmennpraksis hadde låg førekomst – 1,4%. Menn hadde 4,0% - altså ganske nært opp til det vi fann i våre undersøkelser. Ein svakhet med denne studien var at dei kun nytta urinprøve, og ikkje vaginalpensel hjå kvinnene. Dette gir noko lågare sensitivitet, men sjølv då dei korrigerer for dette, var totalprevalensen kun på 2,5% for kjønna samla.

Ein kan tenkje seg fleire årsakar til slike skilnadar. Menn vil i stor grad oppsøkje allmennpraksis på same indikasjon som på ein SOI-klinikk – anten på grunn av symptomer, ubeskytta samleie, eller som ledd i smitteoppsporing. Kvinner vil i allmennpraksis ofte bli testa i samband med gynekologisk undersøkjing, som i mange tilfeller blir gjort av andre årsakar. Det vil i mange tilfelle ikkje vere eit uttrykt ynskje om SOI-screening. Vi vil dermed få mange negative som kanskje ikkje har hatt risikoatferd i det heile. Tallgrunnlaget i denne studien underbyggjer og denne teorien, med 76,3% kvinner og 23,7% menn. I vår studie er fordelinga 58,6% kvinner og 41,4% menn. Her har alle tatt testen for å sjekke seg for kjønnsjukdommar – og det er truleg eit meir representativt utval i så måte. (5)

Når vi ser på samanhengen mellom symptomer og *M. genitalium* infeksjon, finst det enkelte ulikskapar mellom kvinner og menn. Menn er i hovudsak meir plaga av spesifikke symptomer når dei har positiv test. Det er særleg utflod og svie ved vannlating som peikar seg ut som signifikante symptomer. Dette er typiske teikn på uretritt. Likevel er det bare 20/59 som har svie ved vannlating og 9/59 som har utflod. Fleirtalet er altså asymptomatiske.

Hjå kvinnene blir det rapportert at 44 % av dei positive har nokre plager. Ved nærmare spesifisering ser vi at det kun er magesmerter som har signifikant samanheng med positiv prøve. Sjølv om magesmerter kan vere eit teikn på cervicitt eller PID, er dette eit diffust og svært vanleg symptom. Det blir derfor vanskeleg å meine noko sikkert om årsakssamanhengen vi har funne i vårt tallgrunnlag. Det faktum at menn i større grad har symptomar ved M. genitalium har vore nytta som eit argument for at screening av asymptomatiske ikkje er nødvendig. Men at enkelte har symptomar er ikkje unikt for M. genitalium. Det har også ein del av dei med klamydia. Fleirtalet av pasientane er ved begge type infeksjonar asymptomatiske. Det vil vere ekstra viktig å avdekkje desse, då det er asymptomatiske som særleg bidreg til vidare smitte – sidan dei ikkje er klar over at dei har infeksjonen.

Av risikofaktorane eg har sett på i denne gruppa, er det tidlegare M. genitalium infeksjon som står fram som den mest signifikante. Dette kan ha fleire forklaringar, til dømes behandlingssvikt ved tidlegare infeksjon, eller manglande behandling av partner. Ein må og vurdere moglegheiten for at det blant personane som har testa seg fleire gonger har vore behandlingssvikt. Sidan vi ikkje har korrigert for personar som har tatt fleire testar i analysen, kan dette innverke på samanhengen vi har funne.

Ein kan og sjå ein trend som peikar mot at dei som ikkje brukte kondom ved siste samleie har auka risiko for positiv test. Dette er ikkje overraskande, då det kan vere ein indikator på at det kanskje vert slurva med kondombruk ellers og. Meir oppsiktsvekkjande er det at vi i gruppa som rapporterar at det alltid vert nytta kondom, finn 2,8% med positiv test. Det er lite truleg at eit så høgt tal kan attribuerast til falske positive, det er meir sannsynleg at det anten er overrapportering av kondombruk, eller feil bruk.

Når det gjeld samanheng mellom alder og forekomst av M. genitalium, ser vi at det i aldersgruppa 16-20 år er svært mange positive. Hjå menn er forekomsten 11,1 % og hjå kvinner 8,9%. Det er få som har testa seg i denne aldersgruppa, og vi får derfor ikkje nokon signifikant samanheng mellom desse to faktorane. Det er likevel eit tankekors at så få testar seg, dersom våre indikasjonar på høg forekomst hjå desse stemmer. Ein kan sjølvsagt tenkje seg at det vil vere færre seksuelt aktive i denne

aldersgruppa samanlikna med dei som er eldre, men det kan fortsatt vere noko å hente i å auke informasjon og rettleiing til yngre personar.

Høg førekomst hjå dei yngste er endå eit fellestrekk mellom M. genitalium og C. trachomatis. Det som er meir ulikt er at M. genitalium har rimeleg jamn førekomst også i aldersgruppene over 25 år. Klamydia har ein klar topp hjå personar under 25 år, medan førekomsten gradvis avtek hjå pasientar eldre enn dette.

Til slutt har vi sett på antal seksualpartnerar det siste halvåret. Heller ikkje her finn vi nokon klare samanhengar. I gruppa der pasienten har hatt sex med meir enn ti personar ser vi likevel ein dobling av førekomst samanlikna med dei andre gruppene. Det kunne vore interessant å kopla fleire faktorar saman, slik som til dømes antal partnerar og frekvens av kondombruk, for å sjå om det er samanhengar her som vi ikkje får fram i våre analyser.

Det finst som nemnt ikkje klare nasjonale retningslinjer for når ein skal teste og behandle for M. genitalium. Dersom ein følgjer legehandboka på nett sine anbefalingar, vil ein i fleire høve ”miste” ei relativt stor gruppe med asymptomatiske pasientar. Det er ikkje grunn til å tru at dei asymptomatiske har mindre risiko for oppadstigande infeksjonar samanlikna med dei som har symptomar på uretritt eller cervicitt. Som eg la fram i innleiinga er det studiar som viser at M. genitalium er til stades ved infeksjonar i øvre genitaltraktus – og viktigast at kvinner med infertilitet har antistoffer mot M. genitalium. Dersom ein kan få fleire studiar til å underbygge at det faktisk finst ein årsakssamanheng her, vil det bli lettare å få gjennomslag for meir offensive retningslinjer på nasjonalt nivå.

I innleiinga tek eg for meg anbefalt behandling ved påvist M. genitalium. Dette er som nemnt azitromycin, behandling over fem dagar er å føretrekkje.

Azitromycin blir og nytta ved behandling av klamydiainfeksjonar, men er sidestilt med doksycyklin-behandling. I Norsk elektronisk legehåndbok er det lagt fram at det frå hausten 2011 vil vere anbefalt med doksycyklin som førstevalg ved klamydia – og at azitromycin som eingongsdose vil vere andrevalg mellom anna ved problem med compliance.

Dette er basert på at utstrakt bruk av azitromycin ved ikkje-gonoreisk uretritt (NGU) og klamydia er resistensdrivande for M. genitalium. Ein bør derfor spisse behandlinga mest mogleg mot mikroben som er påvist hjå pasienten.

Ein ser gjerne på Sverige som eit førebilete her, då dei alltid har brukt doksycyklin som fyrsteval mot NGU, og har betydeleg mindre resistensproblematikk enn i Noreg. I andre enden av skalaen har vi Grønland. Dei har høg førekomst både for klamydia og gonoré – og nyare tal viser at M. genitalium har tatt igjen klamydia i førekomst. M. genitalium hadde i 2009 ein førekomst på 9,8%, medan klamydia låg rett under med 9,4%.

I Grønland har det vore utstrakt bruk av azitromycin som behandling ved NGU, og dei har som følge høg frekvens av makrolidresistens. I studien frå 2009 hadde alle med positiv M. genitaliumprøve determinantar på makrolidresistens – med andre ord fann ein 100% resistens. Av desse hadde 70% fått behandling med azitromycin dei tre siste åra, og 55% hadde fått det i løpet av det siste året. (22)

Ved bruk av doksycyklin ved NGU og klamydia vil ein eventuell uoppdaga infeksjon med M. genitalium forbli ubehandla. Endringen i retningslinjer kan derfor medføre at den asymptomatiske poolen av M. genitalium vil auke. Det vil derfor bli viktig å utvide indikasjonen for testing av M. genitalium – slik at dette separat kan bli behandla med verksamt antibiotikum.

C. trachomatis har sidan 1988 vore meldepliktig. No er den og klassifisert som ein allmennfarleg smittsom sjukdom. Dette medfører at ein screenar for dette utan kostnad for pasienten. Ved positiv prøve utfører vi smitteoppsporing og gir gratis behandling. Dette spelar ei viktig rolle i kampen mot spreiding av infeksjonen, og det blir lågare terskel for å oppsøkje behandling. Dette er truleg særleg viktig i dei yngre aldersgruppene, der økonomiske ressursar hjå enkelte er avgrensa. Ved M. genitalium må pasienten altså sjølv dekke utgifter til undersøking og behandling. Ved resistens, og behov for moxifloxacin vil dette bli ein betydeleg sum. (15)

I denne oppgåva ser vi at mykje er likt når det gjeld klamydia og M. genitalium. I den grad det er symptomar til stades er desse rimeleg like, og det er aukande evidens for at M. genitalium og kan medføre seinkomplikasjonar hjå kvinner og menn. Dersom ytterlegare studiar støttar opp om dette, bør M. genitalium heilt klart sidestillast med klamydia også her. Ein kan jo spørre seg om ein må vente på at førekomsten blir like høg, for at ein skal innføre tiltak og mot M. genitalium. Då kan ein i verste tilfelle sjå for seg tilstandar som liknar utfordringane ein no møter i Grønland.

Konklusjon

Desse resultata gjev grunnlag for å anbefale at ein bør teste for M. genitalium ved symptomar på uretritt eller cervicitt, og ved samtidig testing for klamydia. Det vil altså seie at ein bør teste etter kvart partnerbytte, ved graviditet, og hjå abortsøkande. Då vil ein unngå spreiding, og komplikasjonar som prematur fødsel og oppadstigande infeksjonar.

Til slutt bør det utførast testing fem veker etter behandling, for å kontrollere at ein ikkje har hatt behandlingssvikt. Dette blir desto meir viktig med den aukande resistensproblematikken.

For å få dette tilgjengeleg for alle, vil det vere viktig å få produsert ein kommersiell test. På noverande tidspunkt har vi samtidig testing av klamydia og gonoré. Med tanke på aukande prevalens, bør ein heller prioritere dobbeltesting av M. genitalium og klamydia.

Kjelder

1. Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM, et al. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet* 1981;I:1288–91.
2. Jensen JS, Uldum SA, Søndergård-Andersen J, et al. Polymerase chain reaction for detection of *Mycoplasma genitalium* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1991;29:46–50.
3. Hjorth et al. *J Clin Microbiol*. 2006 ;44:2078-83
4. Anagrus C, Lore B, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: prevalence, clinical significance and transmission. *Sex Transm Infect* 2005;81:458–62.
5. Nilsen E., Vik E., Røed M.A. Lav forekomst av *M genitalium* blant pasienter undersøkt for *C trachomatis*. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131:2232-4
6. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Symptomatic urethritis is more prevalent in men infected with *Mycoplasma genitalium* than with *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 289 - 93.
7. Korte JE, Baseman JB, Cagle MP et al. Cervicitis and genitourinary Symptoms in women culture positive for *Mycoplasma genitalium*. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 265 – 75
8. Jensen, J. S. 2004. *Mycoplasma genitalium*: the aetiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 18:1-11.)
9. Taylor-Robinson D, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 498 – 514
10. Taylor-Robinson D, Furr PM, Tully JG et al. Animal models of *Mycoplasma genitalium* urogenital infection. *Isr J Med Sci* 1987; 23: 561 – 4
11. Svenstrup H. F., et al. *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, and tubal factor infertility—a prospective study. *Fertil. Steril.* 2008; 90:513–520
12. Norsk Elektronisk legehåndbok, <http://legehandboka.no/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/bakteriesykdommer/mycoplasma-genitalium-26372.html>
13. Bradshaw CS, Jensen JS, Tabrizi SN et al. Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1149–52.
14. Jernberg et al 2008. Azithromycin and moxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study. *Int J STD AIDS*. 2008 Oct;19(10):676-9.
15. Folkehelseinstituttet
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,5078:1:0:0::0:0&MainLeft_6039=6041:82826::1:6043:81::0:0
16. Jernberg EJM, Moi H. *Mycoplasma genitalium* - etiologisk agens for seksuelt overført infeksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2233-5.
17. Mena LA, Mroczkowski TF, Nsuami M, Martin DH. A randomized comparison of azithromycin and doxycycline for the treatment of *Mycoplasma genitalium*-positive urethritis in men. *Clin Infect Dis* 2009;48:1649-54.

18. Schwebke JR, Rømpalo A, Taylor S, et al. Re-evaluating the treatment of nongonococcal urethritis: emphasizing emerging pathogens—a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011;52:163-70.
19. Twin J, Jensen JS, Bradshaw CS, Garland SM, Fairley CK, Min LY, Tabrizi SN. Transmission and selection of macrolide resistant *Mycoplasma genitalium* infections detected by rapid high resolution melt analysis. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35593.
20. Jensen JS. Protocol for the Detection of *Mycoplasma genitalium* by PCR from Clinical Specimens and Subsequent Detection of Macrolide Resistance-Mediating Mutations in Region V of the 23S rRNA Gene. *Methods Mol Biol*. 2012;903:129-39
21. Jensen JS, Björnelius E, Dohn B, Lidbrink P. Use of TaqMan 5' Nuclease Real-Time PCR for Quantitative Detection of *Mycoplasma genitalium* DNA in Males with and without Urethritis Who Were Attendees at a Sexually Transmitted Disease Clinic. *J Clin Microbiol*. 2004 February; 42(2): 683–692.
22. Gesink DC, Mulvad G, Montgomery-Andersen R, Poppel U, Montgomery-Andersen S, Binzer A, Vernich L, Frosst G, Stenz F, Rink E, Olsen OR, Koch A, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* presence, resistance and epidemiology in Greenland. *Int J Circumpolar Health*. 2012 Apr 16;71:1-8.
23. Bjartling C, Osseir S, Persson K. *Mycoplasma genitalium* in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jun;206(6):476.e1-8.
24. Bjartling C, Osseir S, Persson K. The association between *Mycoplasma genitalium* and pelvic inflammatory disease after termination of pregnancy. *BJOG*. 2010 Feb;117(3):361-4.
25. Oakshott P, Aghaizu A, Hay P, Reid F, Kerry S, Atherton H, Simms I, Taylor-Robinson D, Dohn B, Jensen JS. Is *Mycoplasma genitalium* in women the "New Chlamydia?" A community-based prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2010 Nov 15;51(10):1160-6.